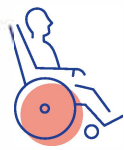


Безопасность, переносимость и эффект лечения нусинерсеном у взрослых пациентов со спинальной мышечной атрофией, неспособных ходить

Дизайн исследования и пациенты

Открытое проспективное наблюдательное исследование, проведённое в Медицинском центре Векснера Университета штата Огайо



Взрослые пациенты, неспособные ходить, в возрасте **≥18 лет** со СМА 5q II и III типов



Оценка завершена на исходном уровне (В) (скрининг проведён в течение 4 недель после начала лечения нусинерсеном), а затем через 2, 6, 10 и 14 месяцев

1 Первичная конечная точка

Изменение значения ФЖЕЛ относительно исходного уровня

2 Вторичные конечные точки

Изменения оценки по шкалам RULM, HFMSE, SMA-FRS, оценки захвата рукой, силы сжатия пальцев, оценки SMUP, SMUP и MUNE, иннервируемых локтевым нервом, относительно исходного уровня

Исходные характеристики

Пациенты, n	19	Среднее (95% ДИ) значение ФЖЕЛ	1,94 (1,3, 2,58)
СМА II/III типа, %	47 / 53	Среднее (95% ДИ) значение NIF	-37,84 (-46,79, -28,89)
2/3/4 копии гена SMN2, %	5,3 / 84,2 / 10,5	Средняя (SD) оценка по шкале SMA-FRS	11,2 (10)
Средний (диапазон) возраст на момент лечения, г.	39,7 (21,3-64,8)	Средняя (SD) оценка по шкале HFMSE	3,5 (5,7)
Средний возраст (диапазон) на момент потери способности ходить при III типе, г.	25,8 (8-57)	Средняя (SD) оценка по шкале RULM	12,4 (11,5)

Основные сопутствующие заболевания включали: спондилодез (n = 10), мочекаменную болезнь (n = 5), тромбоз глубоких вен на фоне лечения антикоагулянтами (n = 4), артериальную гипертензию (n = 3), сахарный диабет (n = 1), рецидивирующую пневмонию (n = 3) и рецидивирующую инфекцию мочевыводящих путей (n = 2).

Оценка конечных точек

Функция дыхания





ФЖЕЛ ^a (Первичная конечная точка)	-0,02 (-0,11, 0,08) НЗ; n = 17	-0,02 (-0,11, 0,07) НЗ; n = 19	-0,02 (-0,11, 0,07) НЗ; n = 17	0,02 (-0,09, 0,12) НЗ; n = 12
NIF ^a	-7,46 (-17,88, 2,96) НЗ; n = 17	-5,74 (-15,97, 4,49) НЗ; n = 18	-5,06 (-15,47, 5,34) НЗ; n = 17	-9,14 (-20,83, 2,55) НЗ; n = 12




Оценка по функциональным шкалам

SMA-FRS ^a	-0,26 (-1,28, 0,77) НЗ; n = 18	-0,58 (-1,59, 0,43) НЗ; n = 19	-0,58 (-1,59, 0,43) НЗ; n = 19	-0,98 (-2,1, 0,13) НЗ; n = 14
HFMSE ^a	0,77 (-0,29, 1,83) НЗ; n = 18	0,74 (-0,3, 1,78) НЗ; n = 19	0,32 (-0,73, 1,36) НЗ; n = 19	0,11 (-1,11, 1,32) НЗ; n = 12
RULM ^a	1,31 (0,24, 2,39) p = 0,0171; n = 18	0,89 (-0,16, 1,95) НЗ; n = 19	0,95 (-0,1, 2) НЗ; n = 19	0,27 (-0,96, 1,5) НЗ; n = 12

Оценка силы

	Сжатие пальцев ^a	0,18 (0,07, 0,29) p = 0,0019; n = 18	0,1 (-0,01, 0,21) H3; n = 19	0,1 (-0,005, 0,21) H3; n = 19	0,01 (-0,11, 0,14) H3; n = 12
	Захват рукой ^a	0,2 (-0,21, 0,61) H3; n = 18	0,43 (0,03, 0,84) p = 0,0377; n = 19	0,13 (-0,28, 0,54) H3; n = 19	0,11 (-0,36, 0,57) H3; n = 12

Электрофизиологические показатели функционирования двигательных единиц

	SMUP ^a	2,69 (-1,35, 6,72) H3; n = 11	3,31 (-0,6, 7,23) H3; n = 12	5,09 (1,18, 9,01) p = 0,0122; n = 12	6,98 (1,99, 11,98) p = 0,0074; n = 6
	СМАР ^a	0,12 (-0,14, 0,38) H3; n = 18	0,22 (-0,04, 0,47) H3; n = 19	0,29 (0,04, 0,55) p = 0,0238; n = 19	0,32 (0,03, 0,61) p = 0,0308; n = 13
	MUNE ^{a,b}	-1,25 (-4,13, 1,62) H3; n = 11	-1,17 (-3,95, 1,62) H3; n = 12	0,08 (-2,7, 2,87) H3; n = 12	-1,25 (-4,81, 2,31) H3; n = 6

Результаты оценки безопасности



НЯ у 7 участников, которым провели люмбальную инъекцию (% на 46 инъекций всего)

26%

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

28,2%

БОЛЬ В СПИНЕ

2,1%

ТОШНОТА

4,3%

БОЛЬ В ШЕЕ

НЯ у 12 участников, которым провели цервикальную инъекцию^c (% на 81 инъекцию всего)

30,8%

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

13,5%

БОЛЬ В СПИНЕ

1,2%

ТОШНОТА

16,0%

БОЛЬ В ШЕЕ

1,2%

ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ

НЯ также включали ИМП и ИВДП
5 пациентов были госпитализированы по поводу пневмонии
Клинически значимые отклонения показателей жизненно важных функций отсутствовали

Выводы автора



По результатам исследования, проведённого в условиях реальной клинической практики у взрослых пациентов с тяжёлым течением СМА, неспособных ходить, показано, что **нусинерсен хорошо переносится**, и через 10–14 месяцев лечения отмечалось стабильное достижение конечных точек в отношении функции дыхательных мышц (ФЖЕЛ и NIF), а также мышечной силы и мышечных функций. Эти данные резко отличаются от ожидаемого уменьшения ФЖЕЛ, которое происходит при естественном течении заболевания¹.

Значимым результатом данного исследования было увеличение амплитуды СМАР и SMUP. Оценка по шкалам HFMSE, SMA-FRS и RULM в динамике при введении препарата в различные области значимо не различалась.

Значимые средние изменения относительного исходного уровня выделены пунктирной линией. ^aСреднее (95% ДИ) изменение относительно исходного уровня. ^bMUNE – амплитуда СМАР / средняя амплитуда SMUP. ^cЦервикальная инъекция не является утверждённым способом применения. НЯ – нежелательное явление; СМАР – суммарный потенциал действия мышц; ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких; HFMSE – расширенная шкала оценки двигательной функции больницы Хаммерсмит; MUNE – оценка количества двигательных единиц; NIF – отрицательное усилие вдоха; H3 – незначимо; RULM – пересмотренный модуль оценки двигательной функции верхних конечностей; SMA-FRS – балльная шкала функциональной оценки при спинальной мышечной атрофии; SMUP – потенциал одной двигательной единицы; ИВДП – инфекция верхних дыхательных путей; ИМП – инфекция мочевыводящих путей. 1. Wijngaarde C.A., et al. Orphanet J. Rare Dis. 2020; 15 (1): 88.